

Biyoyararlanım (BY), farmasötik biçim içinden etkin maddenin absorbe edilme ve vücut içindeki etki yerine erişebilme hızı ve derecesidir. Oral yoldan verilen bir ilacın biyoyararlanımının ölçülmesinde kullanılan temel parametreler “plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (Eğri Altındaki Alan, EAA)” ve “plazma doruk maksimum) ilaç konsantrasyonu”dur (Cmaks).

Biyoeşdeğerlik (BE) ise, farmasötik eşdeğer olan (örneğin ikisi de tablet/kapsül olan) iki farklı ilaç ürününün, aynı molar dozlarda verilişinden sonra -hız ve derece boyutlarıyla- biyoyararlanımlarının ve böylece terapötik etkilerinin benzer olmasıdır.

Ulusal ve uluslararası güncel kılavuzlara göre, BE çalışmalarında iki farklı ilaç ürününün (test/jenerik/muadil ürün ile referans/innovatör/özgün ürün) aynı sağlıklı gönüllülerde biyoyararlanımlarının karşılaştırılması, Cmaks ve EAA'nın test/referans oranları üzerinden yapılır. Bu iki parametreden ilki biyoyararlanımın derece ve hızını yansıtırken, ikincisi biyoyararlanımın derecesini yansıtır. Cmaks vücudun maruz kaldığı maksimum ilaç miktarını da gösterdiğinden güvenilirlik bakımından da önemlidir. Cmaks ve EAA, BE çalışmalarında karşılaştırma tabanını oluşturan “birincil değişkenler (parametreler)”dir.

Biyoeşdeğerlik çalışmaları sınırlı sayıda sağlıklı/gönüllü insanda ve özel deney koşullarında yapılmakta olup, özgün ilacın BY'si ile eşdeğeri olarak üretilenin BY'si karşılaştırılır ve birbirine belli oranlarda denk olması istenir. Bu amaçla, deneklere önce ilaçlardan biri, bir arındırma (washout) döneminden sonra da diğeri -genellikle- yalnızca tek bir doz halinde oral yoldan verilir. Çoğunlukla 24-48 saat süresince ve belirli aralıklarla kan alınarak ilaçların plazma düzeyleri ölçülür.

(Etkin maddenin ve/veya farmasötik formun özelliğinden dolayı bazı BE çalışmaları özel tasarımlarda yapılabilir: Açlık koşullarına ek olarak tokluk koşullarında, çoklu-doz verilerek, idrar örneklerinde, vb). Bu veriler kullanılarak her iki ilacın, Cmaks ve EAA parametreleri karşılaştırılır. Genel bir kural olarak, deneme ilacının referans ilacın (güven aralığı parametresi bağlamında) % 80-125'i kadar yararlı olması istenir. Bu koşulun da karşılanması halinde, sonradan üretilen ilacın (yani jenerik ilacın) özgün ilaca biyoeşdeğerliği kanıtlanmış olur ve piyasaya çıkmasına izin verilir.

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERİN BİYİYARARLANIM VE BİYOEŞDEĞERLİK ÇALIŞMALARINDA KULLANILACAK REFERANS ÜRÜNÜN SEÇİMİNE İLİŞKİN KILAVUZ

Yayın Tarihi: 29.07.2017

Kaynak: <http://www.titck.gov.tr/Duyurular/DuyuruGetir?id=3063>

Amaç

MADDE 1- (1) Bu kılavuzun amacı, beşeri tıbbi ürünlerin ruhsatlandırma işlemleriyle ilgili olarak Kuruma sunulan biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılacak referans ürünün seçimine ilişkin usul ve esasların belirlenmesidir.

Kapsam

MADDE 2- (1) Bu kılavuz;

- a) Beşeri tıbbi ürünün biyoeşdeğerliğinin gösterilmesi amacıyla gerçekleştirilen çalışmalarda ve
- b) Yalnızca biyoeşdeğerlik verilerine dayanmayan, farklı dozaj şekli başvurularının incelendiği bağıl biyoyararlanım çalışmalarında kullanılacak referans ürün seçimini kapsar.

(2) Bu kılavuz, biyoteknolojik tıbbi ürünlerin referans tıbbi ürünlerle karşılaştırılmasına yönelik çalışmalarda kullanılacak referans ürünlerin seçimini kapsamaz.

Dayanak

MADDE 3- (1) Bu kılavuz; 27/05/1994 tarihli ve 21942 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Farmasötik Müstehzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmeliğin 9 uncu maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

Referans ürün seçimi

MADDE 4- (1) Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik (BY/BE) çalışmalarında sırasıyla;

- a) Ülkemiz piyasasında bulunan orijinal ürün,
- b) Bu fıkranın (a) bendinde belirtilen ürün yoksa, Avrupa Birliği (AB) ülkeleri, İngiltere, İsviçre ve Amerika Birleşik Devletleri ile sınırlı olmak üzere; piyasaya ilk çıktığı ülkeden temin edilen orijinal ürün,
- c) Bu fıkranın (b) bendinde belirtilen ürün yoksa, diğer AB ülkeleri, İngiltere, İsviçre ve Amerika Birleşik Devletleri’nden temin edilen orijinal ürün,

ç) Bu fıkranın (a), (b) ve (c) bentlerinde belirtilen hususlara uyan referans ürünün bulunmadığı durumda; ülkemiz piyasasında bulunan, bir önceki takvim yılındaki satış rakamlarına göre yapılan değerlendirmede kutu bazında en yüksek kullanım (üretici-hastane, depo-hastane, eczane-hasta satış rakamları toplamı) rakamına sahip, etkin madde açısından orijinal tıbbi ürün ile aynı kalitatif ve kantitatif terkibe, aynı farmasötik şekle sahip olan ve orijinal tıbbi ürün ile biyoeşdeğerliği uygun biyoyararlanım çalışmaları ile kanıtlanan tıbbi ürün Kurum onayı alındıktan sonra,

d) Yukarıdaki bentlerde belirtilen şartları sağlayan bir ürünün olmaması durumunda, Kurum tarafından ruhsat başvurusu öncesinde yapılan değerlendirmede uygun bulunması ve başvuru sahibi tarafından referans alınacak ürünün ilgili gereklilikleri sağladığına ilişkin belgelerin başvuru dosyasında sunulması koşulu ile söz konusu ürünün ilk kez pazara sunulduğu ülkede etkililik, güvenilirlik ve kalite açısından tam bir değerlendirme yapılarak ruhsatlandırılmış ürün, referans ürün olarak kullanılabilir.

(2) Ancak AB ülkeleri, İngiltere, İsviçre ve Amerika Birleşik Devletleri ile sınırlı olmak üzere; orijinal ürünle karşılaştırmalı çalışması bulunan veya çalışma yapılması planlanan ithal ve imal jenerik ürünler için ruhsat başvurusu öncesinde bu durumu belirten başvuru yapılması halinde Kurum tarafından değerlendirme yapılır.

Süreci başlatılan çalışmalar

GEÇİCİ MADDE 1-(1) Bu Kılavuz; yürürlüğe girdiği tarihten önce resmi süreci başlatılan çalışmalarda kullanılan referans ürünün seçiminde 4 üncü maddenin birinci fıkrasındaki sıralama aranmaz.

Yürürlük

MADDE 5-(1) Bu Kılavuz Kurum Başkanı onayı ile yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 6-(1) Bu Kılavuz hükümlerini Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı yürütür.